·综述与专论·

应用于人脑胶质淋巴系统的磁共振成像技术研究进展

陈泽然[1]，黄梦颖[2]，曾利川[3]，金硕果[4*]，尹海燕[2*]

【摘要】 胶质淋巴系统是神经科学领域近期发现的解剖结构，具有调节间质液运动、废物清除和潜在的大脑免疫等功能，在中枢神经系统的生理及病理中起重要作用。随着影像学技术的发展，越来越多的磁共振成像（MRI）技术被应用于人脑胶质淋巴系统的研究，目前常用的 MRI 技术有动态对比增强磁共振成像技术、沿血管周围间隙扩散张量成像分析技术及新型多模态超快速磁共振技术等，本文就这些技术在脑胶质淋巴系统的应用现状进行汇总综述，以期为胶质淋巴系统的影像学研究提供参考。

【关键词】 神经胶细胞类淋巴系统；中枢神经系统；淋巴系统；磁共振成像；动态对比增强磁共振；沿血管周围间隙扩散张量成像分析；超快速磁共振成像

【中图分类号】 R 322.811 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0380

【引用本文】 陈泽然，黄梦颖，曾利川，等. 应用于人脑胶质淋巴系统的磁共振成像技术研究进展［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0380.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

CHEN Z R，HUANG M Y，ZENG L C，et al. Advances in magnetic resonance imaging technology applied to human brain glymphatic system［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Advances in Magnetic Resonance Imaging Technology Applied to Human Brain Glymphatic System

CHEN Zeran[1]，*HUANG Mengying*[2]，*ZENG Lichuan*[3]，*JIN Shuoguo*[4*]，*Yin Haiyan*[2*]

1.School of Medical and Life Science，Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 611137，China

2.School of Acupuncture and Tuina，Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 611137，China

3.Department of Radiology，Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610072，China

4.Department of Neurology，Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610072，China

**Corresponding authors：JIN Shuoguo，Associate professor；E-mail：jinshuoguo@cdutcm.edu.cn*

YIN Haiyan，Researcher；E-mail：yinhaiyan@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 The glial lymphatic system is a recently discovered anatomical structure in the field of neuroscience，with functions such as regulation of interstitial fluid movement，waste removal and potentially brain immunity，playing an important role in physiology and pathology of the central nervous system. With the development of imaging technology，more and more magnetic resonance imaging （MRI） techniques have been applied to the study of the glial lymphatic system of the human brain. Currently，the commonly used imaging techniques include dynamic contrast-enhanced MRI，diffusion tensor image analysis along the perivascular space，and novel multimodal ultra-fast magnetic resonance techniques，etc. This article summarizes and reviews the application of these techniques in the brain glymphatic system，in order to provide a reference for the imaging study of the glymphatic system.

【Key words】 Glymphatic system；Central nervous system；Lymphatic System；Magnetic resonance imaging；Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging；Diffusion tensor imaging-analysis technique along the perivascular space；Ultra-fast magnetic resonance imaging

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金（82004342）；成都中医药大学 2021 年杏林学者学科人才科研提升计划项目（QJRC2021006）；成都中医药大学附属医院“百人计划”科研项目（21-Q21）

1.611137 四川省成都市，成都中医药大学医学与生命科学学院 2.611137 四川省成都市，成都中医药大学针灸推拿学院 3.610072 四川省成都市，成都中医药大学附属医院放射科 4.610072 四川省成都市，成都中医药大学附属医院神经内科

*通信作者：金硕果，副教授；E-mail：jinshuoguo@cdutcm.edu.cn

尹海燕，研究员；E-mail：yinhaiyan@cdutcm.edu.cn

本文数字出版日期：2023-07-19

2012 年 ILIFF 等[1]报道了小鼠脑内广泛存在由星形胶质细胞介导的可促进脑内废物清除的胶质淋巴系统，这一方向已经成为神经科学领域的研究前沿和热点，继 2015 年 LOUVEAN 等[2]和 ASPELUND 等[3]报道了小鼠硬膜窦内层暗藏类似淋巴管的管道，2017 年 ABSINTA 等[4]借助磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）在人类和非人灵长类非侵入性地观察到了脑膜淋巴管（meningeal lymphatic vessels，mLV）。

2019 年 AHN 等[5]在大鼠模型中发现基底部 mLV 是清除脑脊液大分子的主要区域，mLV 的完整性和脑脊液引流都随着年龄的增长而受损。2023 年 MØLLGÅRD 等[6]在 *Science* 报道了小鼠和人类大脑蛛网膜与软脑膜之间的新的脑膜结构 - 蛛网膜下淋巴管样膜，膜中免疫细胞可阻止外周的免疫细胞直接进入深层的脑脊液。胶质淋巴系统在中枢神经系统的 CSF 转运、毒性蛋白和代谢产物的清除、免疫监视等方面发挥着重要的作用。多数关于胶质淋巴的认知是从动物实验中获取的[5, 7-8]，由于动物和人类之间的差异，因此研究仍需要在人体中证实。多种成像技术被应用于胶质淋巴系统的研究[8-10]，常用的双光子成像及免疫荧光成像因其创伤性主要应用于动物实验中，对人胶质淋巴系统的研究技术相对有限。MRI 具有实时成像、无辐射、非侵入性等优点是目前临床研究应用最多的成像技术，本文归纳总结了有关人胶质淋巴系统研究的几种 MRI 技术，MRI 多种成像技术的结合将为人脑胶质淋巴系统研究提供更全面的手段及更深入的认识。

本文文献检索策略：计算机检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wangfang Data）、PubMed（https：//pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/）。中文检索词：（“胶质淋巴系统”或“类淋巴系统”或“脑膜淋巴管”）和（“MRI”或“磁共振”），检索时间为 2012-01-01—2023-03-31。英文检索词：（“lymphatic system” OR “lymphatic vessel” OR “glymphatic system” OR “meningeal lymphatics”） and “Magnetic Resonance Imaging” OR “Neuroimaging”，并且在 in Additional filters 中 SPECIES 设定为 humans。检索时间为 2012-01-01—2023-03-31。同时追溯纳入文献的参考文献。文献纳入标准：有关人胶质淋巴系统 MRI 的原始研究文章和综述文章。排除无法获取全文和数据的文献、动物研究的文献等。

1 动态增强磁共振成像

动态增强磁共振成像（dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging，DCE-MRI）是快速注射对比剂的同时行 MRI，获得对比剂在组织中的时间 - 信号强度变化以研究其灌注和渗透等特性，常用钆对比剂（gadolinium-based contrast agents，GBCAs），人胶质淋巴系统的 DCE-MRI 有鞘内注射和静脉注射 GBCAs 两种研究方法。

2013 年 ILIFF 等[11]首次将 MRI 应用在大鼠胶质淋巴系统的研究，鞘内注射两种不同大小分子量的 GBCAs 后以 DCE-MRI 的方法观察大鼠脑中脑脊液（Cerebrospinal fluid，CSF）- 脑间质液（interstitial cerebral fluid，ISF）的交换。这种成像技术将动脉旁脑脊液流入可视化，发现了分子大小依赖的 CSF-ISF 交换，并利用流体动力学参数表征 CSF-ISF 的交换效率。与动物实验一样，起初人脑胶质淋巴系统的成像也是鞘内注射 GBCAs 进行 DCE-MRI[12]，2015 年挪威奥斯陆大学医院的 EIDE 等[13]首次以三维 T1 加权成像（Three-dimensional T1-weighted imaging，3D-T1WI）的序列动态显示 1 例低颅压头痛患者钆布醇在脑内的转运，研究发现鞘内注射后脑所有区域的信号均对称性增加，其中幕上区域在脑室周围和白质的信号强度高于皮质下，幕下区域脊髓和脑干的信号高于小脑和第四脑室周围，可见随着脑脊液和脑脊液 - 间质液交换在全脑中转运。2017 年，该团队又对一例正常颅压性脑积水（idiopathic normal pressure hydrocephalus，iNPH）患者进行了 24 h 的 MRI 研究，研究发现示踪剂信号（钆布醇）沿软脑膜动脉向心性增强，在一夜之后达到峰值，而 iNPH 患者示踪剂信号高峰延迟、分布减慢，残留在大脑中动脉周围（额下回）较多，提示颅内搏动和睡眠对胶质淋巴系统功能的作用[14]。WATTS 等[15]对一名 55 岁男性在更多时间点（基线和给药后 3.5、4.5、6、8.5、10、26、50、79 h）获取图像，其发现在给药后 10~26 h 钆布醇在皮质信号达到峰值，79 h 几乎完全清除，蛛网膜下腔的上部增强较晚，清除也延迟（图 1）。相比鼠类，人脑鞘内注射 GBCAs 后脑脊液流动要慢得多，前者在 30 min~1 h 观察即可达到最大皮质浓度[11]。

静脉注射 GBCAs 后的 DCE-MRI 研究证实了“硬脑膜中存在淋巴管”这一挑战性的科学问题，2017 年 ABSINTA 等[4]利用钆布醇和钆磷维塞两种造影剂的不同化学性质通过 MRI-T2 液体衰减反转恢复（fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）和 T1 加权黑血成像等技术进行了人 mLV 的定位。之后，DING 等[16]研究帕金森病（Parkinson's disease，PD）患者的脑膜淋巴管发现，PD 患者沿上矢状窦和乙状窦通过 mLVs 的流量明显减少，颈深淋巴结灌注明显延迟。WANG 等[17]以 3D T1-vibe 序列重建血管周围间隙（perivascular spaces，PVSs）的浓度 - 时间曲线以量化 PVSs 中钆布醇的灌注和排泄，研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome，OSAHS）患者由于过度灌注伴有引流不足而导致了胶质淋巴系统引流的障碍，持续气道正压通气 1 个月后增强了胶质淋巴系统引流功能。LEE 等[18]对 25 名健康受试者进行了昼夜周期对比成像研究，研究发现夜间睡眠后 GBCAs 的清除率更高，提示睡眠与更好的胶质淋巴清除有关，这与 EIDE 等研究结果相似[14]。这些研究提示胶质淋巴系统功能受损是多种神经系统疾病的新机制，胶质淋巴系统可能是治疗的新方向。

GBCAs 是目前临床应用最为广泛的 MRI 对比剂，30 多年来全世界已经有超过 3 亿患者使用 GBCAs 进行

图 1　DCE-MRI 显示钆布醇在脑内的定量变化图[15]
Figure 1　Quantitative changes of gadobutrol in the brain in DCE-MRI

MR 增强检查，注射 GBCAs 后发生急性重度全身性不良反应的概率极低，一直以来被认为是一种相对安全的对比剂。2000 年 COWPER 等[19]首次报道 GBCAs 可引起肾源性系统性纤维化，2014 年 KANDA 等[20]又发现多次使用 GBCAs 可致成年人脑实质齿状核和苍白球的 T1WI 高信号的异常现象，类似现象在儿童的研究中也被证实[21]。无论是大环类对比剂还是线性对比剂，即使使用单倍剂量，GBCAs 也都会沉积于脑内[22]，尸检研究发现钆暴露后的数年内仍可在患者颅内的毛细血管内皮和神经间质中观察到钆沉积[23]。当血脑屏障遭到破坏或血管不正常时钆贝酸离子可能更多的渗入到损伤的脑组织中[24]，鞘内注射 1.0 mmol/kg 以下相对安全无明显脑内沉积，但是当剂量超过 1.0 mmol/kg 时不良事件的严重程度成比例增加[25-26]。GBCAs 相关的钆沉积引起了研究者的注意，有关脑内钆沉积的机制、不良反应及钆的相对沉积率、清除率等还不甚清楚。临床上 GBCAs 还没有被批准在鞘内使用，仅在少数存在腰椎穿刺适应证且获得知情同意的脑积水患者中进行了探索性研究[27-28]，一些线性 GBCAs 被限制用于 MRI 增强检查[29]。

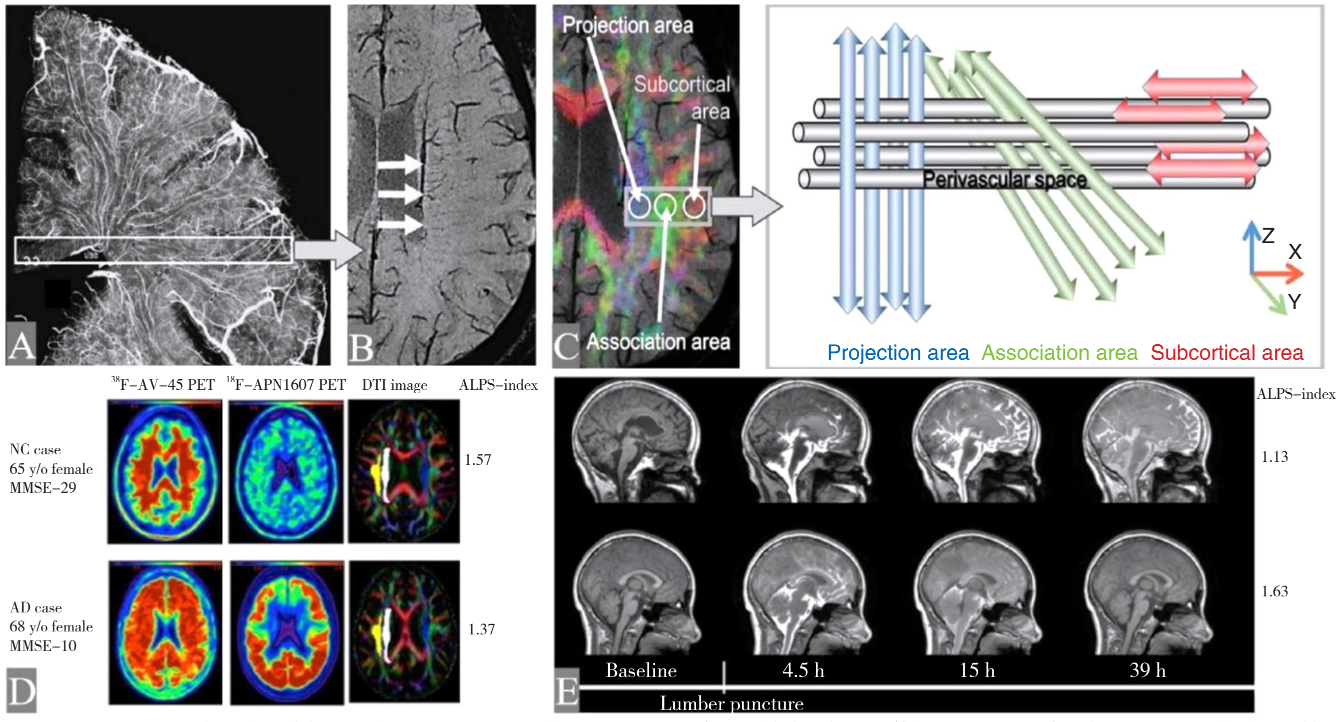
DCE-MRI 的引入实现了胶质淋巴系统研究从动物实验向临床实验研究的突破，可视化了胶质淋巴系统的时间与空间流动特征和 mLV，定量了胶质淋巴系统中液体的流入和流出效率，显示了正常生理及多种病理状态下胶质淋巴系统的功能变化。不过考虑脑内钆对比剂沉积及鞘内注射的有创性，迫切需要一种无创的更安全甚至不需要对比剂的 MRI 成像方法。

2　沿血管周围间隙扩散张量成像分析（diffusion tensor image-analysis along the perivascular space，DTI-ALPS）方法

2017 年 TAOKA 等[30]提出了一种非侵入性方法——DTI-ALPS 来评估人脑胶质淋巴系统的活动，这种分析方法实现了胶质淋巴系统在临床的无创研究。

DTI 是一种定量磁共振技术，通过多个方向上施加扩散梯度测量微结构内水的运动，在 DTI 侧脑室体部层面，脑深髓静脉垂直于侧脑室，侧脑室旁依次排列着投射纤维、关联纤维和皮质下纤维，因此髓静脉周围血管间隙方向（左右方向）也与侧脑室垂直，相应的血管周围间隙与投射纤维（上下方向）、关联纤维（前后方向）垂直。在投射纤维区和关联纤维区 2 个区域中的水分子左右方向扩散率和垂直于其的扩散率的主要差异在于血管周围间隙的存在。胶质淋巴系统的基础是血管周围间隙脑脊液和脑间质液的运动，血管周围间隙是胶质淋巴系统系统脑脊液－脑间质液交换的主要空间，髓静脉是胶质淋巴系统的引流静脉，因此基于 DTI 计算血管周围间隙的水分子的运动可以反映胶质淋巴系统功能（图 2A~C）。DTI-ALPS 指数可以反映胶质淋巴系统的功能强弱，这一比值越大说明胶质淋巴系统功能越好。HSU 等[31]将 ALPS 指数与正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）对照研究发现：认知功能正常者，PET 显示淀粉样蛋白和 tau 蛋白沉积少，ALPS 指数大，而 AD 患者淀粉样蛋白和 tau 蛋白沉积多，ALPS 指数小（图 2D）。ZHANG 等[32]验证了脑小血管病患者 DTI-ALPS 指数和 DCE-MRI 显示的胶质淋巴系统功能结果具有一致性，GBCAs 鞘内注射后颅内分布高峰延迟、清除缓慢者，ALPS 指数小，反之 ALPS 指数大（图 2E）。

DTI-ALPS 的方法无创、不需要注射 GBCAs，且仅需一次扫描，对于扫描时间没有特殊要求，吸引到了众多研究者关注，近些年越来越多应用 DTI-ALPS 研究不同疾病患者的胶质淋巴系统功能变化，很快发现 2 型糖尿病[33]、脑梗死[34]、痴呆[35]、正常颅压性脑积水[36]、高血压[37]、帕金森病[38]、创伤性脑损伤[39]、癫痫[40]



注：A 表示冠状位 X 线显像侧脑室水平的脑实质内血管；B 表示 SWI 序列（轴位）侧脑室体部层面可见垂直于侧脑室的深髓静脉（X 轴、左右方向）；C 表示脑实质内不同方向的白质纤维，蓝、绿、红圈区域分别代表投射纤维（Z 轴、上下方向）、关联纤维（Y 轴、前后方向）、皮质下纤维（左右方向）所在位置；D 表示 ALPS 指数与 PET 分析相结合；E 表示 ALPS 指数与鞘内注射钆对比剂 MRI 对比研究，（上排，79 岁女性）钆对比剂鞘内注射后颅内分布高峰延迟、清除缓慢，ALPS 指数小，（下排，40 岁女性）钆对比剂鞘颅内分布高峰早、清除快，ALPS 指数大。

图 2 DTI-ALPS 的计算原理及与 PET、DCE-MRI 的对比研究[30-32]

Figure 2 The calculation principle of DTI-ALPS and its comparison with PET and DCE-MRI

等多种疾病 ALPS 下降，胶质淋巴系统功能受损相关。

3 3D 超快速磁共振脑成像

3D 超快速磁共振脑成像可以在 100 ms 内对整个大脑进行成像，这可以消除心肺搏动信号的混合，并且 3D 测量最大限度地减少了运动诱发的自旋效应[41]，将 3D 超快磁共振脑成像与脑电和心肺功能同步监测，可以实现全脑生理脉动时空演变的成像。ILIFF 等[42]已经证明动脉搏动部分驱动胶质淋巴系统 CSF-ISF 的交换，然而心脏搏动提供的推动作用可能不超过 15%~25%，应该探寻其他推动脑脊液交换的流体动力学[43]。KIVINIEMI 等[44]首次展示了心脏、呼吸和血管舒缩搏动模式在人脑中的传播，静息状态下胶质淋巴系统的脑脊液动力学有 3 种不同机制的生理脉动，最快的机制是心血管搏动，源自 Willis 环周围的基底动脉周围血管间隙以约 1 Hz 的频率向大脑皮质传播；第二种机制是呼吸作用，其主要是皮质附近的静脉周围间隙以约 0.3 Hz 的频率向心性的传播；第三种是频率在低频（0.027~0.073 Hz）和极低频（0.01~0.027 Hz）区间的血管舒缩波，其中低频波比心脏和呼吸效应更多地传播到白质中，几乎均匀地覆盖整个大脑，而极低频波的时空动力学中最复杂，最初由前额叶区向后传播，然后又由枕部返回前部脑区。MRI 技术通常是静态的，3D 超快速磁共振脑成像精细地捕捉了大脑的生理脉动，具有更好的图像质量、更少的伪影，为脑流体动力学打开了一个新的视野。

此外，还有应用化学交换饱和转移（chemical exchange saturationtransfer，CEST）方法研究小分子代谢产物的变化，CEST 技术通过检测自由水信号的变化，间接获取具有可交换质子的溶质信息（即信号变化），可检测到比磁共振波谱成像更低浓度的化合物[45-46]。这项新兴的潜在光谱 MRI 技术可以用于人体的诸多成像，有望发现病理情况下多种溶质，如脂质、淀粉样 β 蛋白等的变化规律，这在胶质淋巴系统的研究中潜力很大。

综上，研究者对于人脑胶质淋巴系统的结构与功能进行多方面的探索，其中 DCE-MRI 实现了从脑脊液流入、脑实质代谢及 mLV 流出等过程的可视化，不过其多次成像的局限性及脑内钆沉积限制了临床研究的应用；而 DTI-ALPS 技术克服了 DCE-MRI 的局限性，因此在研究中应用较广，多种神经系统疾病状态的 ALPS 指数较健康人群下降，ALPS 指数反映的是深髓静脉周围血管间隙液体的扩散率变化，需进行全脑范围胶质

淋巴系统系统功能的分析方法研究。3D 超快速磁共振脑成像提供了胶质淋巴系统脑内脉动传播的 3 种驱动机制，为胶质淋巴系统功能下降和蛋白质沉积的病理生理学机制提供新的可能性。CEST 研究使用了内源性标记物，无需注射外源性造影剂即可产生对比效果以研究脑内化合物的变化，且具有比磁共振波谱成像更精细的检测优势。这些研究技术使得胶质淋巴系统的结构、功能、影响因素及相关疾病的认知不断被更新，尽管如此，对于人脑胶质淋巴系统的研究仍不够全面，需要更多更深入的研究探索胶质淋巴系统的结构特征和驱动中枢神经胶质淋巴系统的机制和途径以及它们在整个生命周期中的作用，MRI 成像技术的发展，并与其他检查技术（如 PET、计算机断层扫描、超声、脑电图等）结合有望为胶质淋巴系统的研究提供更安全、有效的成像方法。

作者贡献：陈泽然负责文章的构思与设计、资料收集整理、撰写论文；黄梦颖，曾利川协助资料收集及勘误；金硕果、尹海燕负责最终版本修订，对论文负责。所有作者确认论文终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ILIFF J J，WANG M H，LIAO Y H，et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes，including amyloid B［J］. Sci Transl Med，2012，4（147）：147ra111. DOI：10.1126/scitranslmed.3003748.

[2] LOUVEAU A，SMIRNOV I，KEYES T J，et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels［J］. Nature，2015，523（7560）：337-341. DOI：10.1038/nature14432.

[3] ASPELUND A，ANTILA S，PROULX S T，et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules［J］. J Exp Med，2015，212（7）：991-999. DOI：10.1084/jem.20142290.

[4] ABSINTA M，HA S K，NAIR G，et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI［J］. Elife，2017，6：e29738. DOI：10.7554/eLife.29738.

[5] AHN J H，CHO H，KIM J H，et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid［J］. Nature，2019，572（7767）：62-66. DOI：10.1038/s41586-019-1419-5.

[6] MØLLGÅRD K，BEINLICH F R M，KUSK P，et al. A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments［J］. Science，2023，379（6627）：84-88. DOI：10.1126/science.adc8810.

[7] XIE L L，KANG H Y，XU Q W，et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain［J］. Science，2013，342（6156）：373-377. DOI：10.1126/science.1241224.

[8] RUSTENHOVEN J，DRIEU A，MAMULADZE T，et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface［J］. Cell，2021，184（4）：1000-1016.e27. DOI：10.1016/j.cell.2020.12.040.

[9] XU J J，SU Y，FU J Y，et al. Glymphatic pathway in sporadic cerebral small vessel diseases：from bench to bedside［J］. Ageing Res Rev，2023，86：101885. DOI：10.1016/j.arr.2023.101885.

[10] DE LEON M J，LI Y，OKAMURA N，et al. Cerebrospinal fluid clearance in alzheimer disease measured with dynamic PET［J］. J Nucl Med，2017，58（9）：1471-1476. DOI：10.2967/jnumed.116.187211.［LinkOut］

[11] ILIFF J J，LEE H，YU M，et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI［J］. J Clin Invest，2013，123（3）：1299-1309. DOI：10.1172/JCI67677.

[12] KANDA T，NAKAI，HAGIWARA A，et al. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain：a review［J］. Br J Radiol，2017，90（1079）：20170115. DOI：10.1259/bjr.20170115.

[13] EIDE P K，RINGSTAD G. MRI with intrathecal MRI gadolinium contrast medium administration：a possible method to assess glymphatic function in human brain［J］. Acta Radiol Open，2015，4（11）：2058460115609635. DOI：10.1177/2058460115609635.

[14] RINGSTAD G，VATNEHOL S A S，EIDE P K. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus［J］. Brain，2017，140（10）：2691-2705. DOI：10.1093/brain/awx191.

[15] WATTS R，STEINKLEIN J M，WALDMAN L，et al. Measuring glymphatic flow in man using quantitative contrast-enhanced MRI［J］. AJNR Am J Neuroradiol，2019，40（4）：648-651. DOI：10.3174/ajnr.A5931.

[16] DING X B，WANG X X，XIA D H，et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease［J］. Nat Med，2021，27（3）：411-418. DOI：10.1038/s41591-020-01198-1.

[17] WANG J Q，TIAN Y M，QIN C，et al. Impaired glymphatic drainage underlying obstructive sleep apnea is associated with cognitive dysfunction［J］. J Neurol，2023，270（4）：2204-2216. DOI：10.1007/s00415-022-11530-z.

[18] LEE S，YOO R E，CHOI S H，et al. Contrast-enhanced MRI T1 mapping for quantitative evaluation of putative dynamic glymphatic activity in the human brain in sleep-wake states［J］. Radiology，2021，300（3）：661-668. DOI：10.1148/radiol.2021203784.

[19] COWPER S E，ROBIN H S，STEINBERG S M，et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients［J］. Lancet，2000，356（9234）：1000-1001. DOI：10.1016/S0140-6736（00）02694-5.

[20] KANDA T，ISHII K，KAWAGUCHI H，et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images：relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material［J］. Radiology，2014，270（3）：834-841. DOI：10.1148/radiol.13131669.

[21] ROBERTS D R，HOLDEN K R. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast［J］. Brain Dev，2016，38（3）：331-336. DOI：10.1016/j.braindev.2015.08.009.

[22] MURATA N，GONZALEZ-CUYAR L F，MURATA K，et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue：

preliminary results from 9 patients with normal renal function [J]. Invest Radiol, 2016, 51 (7): 447-453. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000252.

[23] MCDONALD R J, MCDONALD J S, KALLMES D F, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging [J]. Radiology, 2015, 275 (3): 772-782. DOI: 10.1148/radiol.15150025.

[24] RASSCHAERT M, WELLER R O, SCHROEDER J A, et al. Retention of gadolinium in brain parenchyma: pathways for speciation, access, and distribution. A critical review [J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52 (5): 1293-1305. DOI: 10.1002/jmri.27124.

[25] EDEKLEV C S, HALVORSEN M, LØVLAND G, et al. Intrathecal use of gadobutrol for glymphatic MR imaging: prospective safety study of 100 patients [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40 (8): 1257-1264. DOI: 10.3174/ajnr.A6136.

[26] PATEL M, ATYANI A, SALAMEH J P, et al. Safety of intrathecal administration of gadolinium-based contrast agents: a systematic review and meta-analysis [J]. Radiology, 2020, 297 (1): 75-83. DOI: 10.1148/radiol.2020191373.

[27] EIDE P K, VALNES L M, PRIPP A H, et al. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from choroid plexus in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40 (9): 1849-1858. DOI: 10.1177/0271678X19874790.

[28] HOVD M H, MARIUSSEN E, UGGERUD H, et al. Population pharmacokinetic modeling of CSF to blood clearance: prospective tracer study of 161 patients under work-up for CSF disorders [J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19 (1): 55. DOI: 10.1186/s12987-022-00352-w.

[29] EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scan [EB/OL]. [2017-02-30]. http: //www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002780.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

[30] TAOKA T, MASUTANI Y, KAWAI H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases [J]. Jpn J Radiol, 2017, 35 (4): 172-178. DOI: 10.1007/s11604-017-0617-z.

[31] HSU J L, WEI Y C, TOH C H, et al. Magnetic resonance images implicate that glymphatic alterations mediate cognitive dysfunction in alzheimer disease [J]. Ann Neurol, 2023, 93 (1): 164-174. DOI: 10.1002/ana.26516.

[32] ZHANG W H, ZHOU Y, WANG J N, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease [J]. Neuroimage, 2021, 238: 118257. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118257.

[33] YANG G W, DENG N, LIU Y, et al. Evaluation of glymphatic system using diffusion MR technique in T2DM cases [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 300. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00300.

[34] QIN Y, LI X, QIAO Y Q, et al. DTI-ALPS: an MR biomarker for motor dysfunction in patients with subacute ischemic stroke [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1132393. DOI: 10.3389/fnins.2023.1132393.

[35] KAMAGATA K, ANDICA C, TAKABAYASHI K, et al. Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and alzheimer disease [J]. Neurology, 2022, 99 (24): e2648-e2660. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201300.

[36] KIKUTA J, KAMAGATA K, TAOKA T, et al. Water diffusivity changes along the perivascular space after lumboperitoneal shunt surgery in idiopathic normal pressure Hydrocephalus [J]. Front Neurol, 2022, 13: 843883. DOI: 10.3389/fneur.2022.843883.

[37] KIKUTA J, KAMAGATA K, TAKABAYASHI K, et al. An investigation of water diffusivity changes along the perivascular space in elderly subjects with hypertension [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43 (1): 48-55. DOI: 10.3174/ajnr.A7334.

[38] GU L Y, DAI S B, GUO T, et al. Noninvasive neuroimaging provides evidence for deterioration of the glymphatic system in Parkinson's disease relative to essential tremor [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2023, 107: 105254. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.105254.

[39] PARK J H, BAE Y J, KIM J S, et al. Glymphatic system evaluation using diffusion tensor imaging in patients with traumatic brain injury [J]. Neuroradiology, 2023, 65 (3): 551-557. DOI: 10.1007/s00234-022-03073-x.

[40] LEE H J, LEE D A, SHIN K J, et al. Glymphatic system dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. J Neurol, 2022, 269 (4): 2133-2139. DOI: 10.1007/s00415-021-10799-w.

[41] JACOBS J, STICH J, ZAHNEISEN B, et al. Fast fMRI provides high statistical power in the analysis of epileptic networks [J]. Neuroimage, 2014, 88: 282-294. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.018.

[42] ILIFF J J, WANG M H, ZEPPENFELD D M, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain [J]. J Neurosci, 2013, 33 (46): 18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.

[43] THRANE A S, RANGROO THRANE V, NEDERGAARD M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema [J]. Trends Neurosci, 2014, 37 (11): 620-628. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.010.

[44] KIVINIEMI V, WANG X D, KORHONEN V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity - Glymphatic pulsation mechanisms? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36 (6): 1033-1045. DOI: 10.1177/0271678X15622047.

[45] KIM J, WU Y, GUO Y K, et al. A review of optimization and quantification techniques for chemical exchange saturation transfer MRI toward sensitive in vivo imaging [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2015, 10 (3): 163-178. DOI: 10.1002/cmmi.1628.

[46] SUN P Z. Demonstration of accurate multi-pool chemical exchange saturation transfer MRI quantification - Quasi-steady-state reconstruction empowered quantitative CEST analysis [J]. J Magn Reson, 2023, 348: 107379. DOI: 10.1016/j.jmr.2023.107379.

（收稿日期：2023-05-15；修回日期：2023-07-10）

（本文编辑：毛亚敏）